

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 1

Travail des laboratoires de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine
et du Centre de recherches contre le Cancer de Montpellier.

(Professeur P. CRISTOL)

Étude Qualitative et Quantitative

des

LIPIDES

DANS LES CANCERS EXPÉRIMENTAUX

(Epithéliomas atypiques de FLEXNER-JOBLING)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 14 septembre 1939

PAR

M. PAUL MONNIER

Né le 25 septembre 1913 à Gignac (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS
DE LA THÈSE

MM. P. CRISTOL, professeur, *Président*,

A. PUECH, professeur.

P. LAMARQUE, Prof.

H. HARANT, agrégé.

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(Pierre-Rouge)

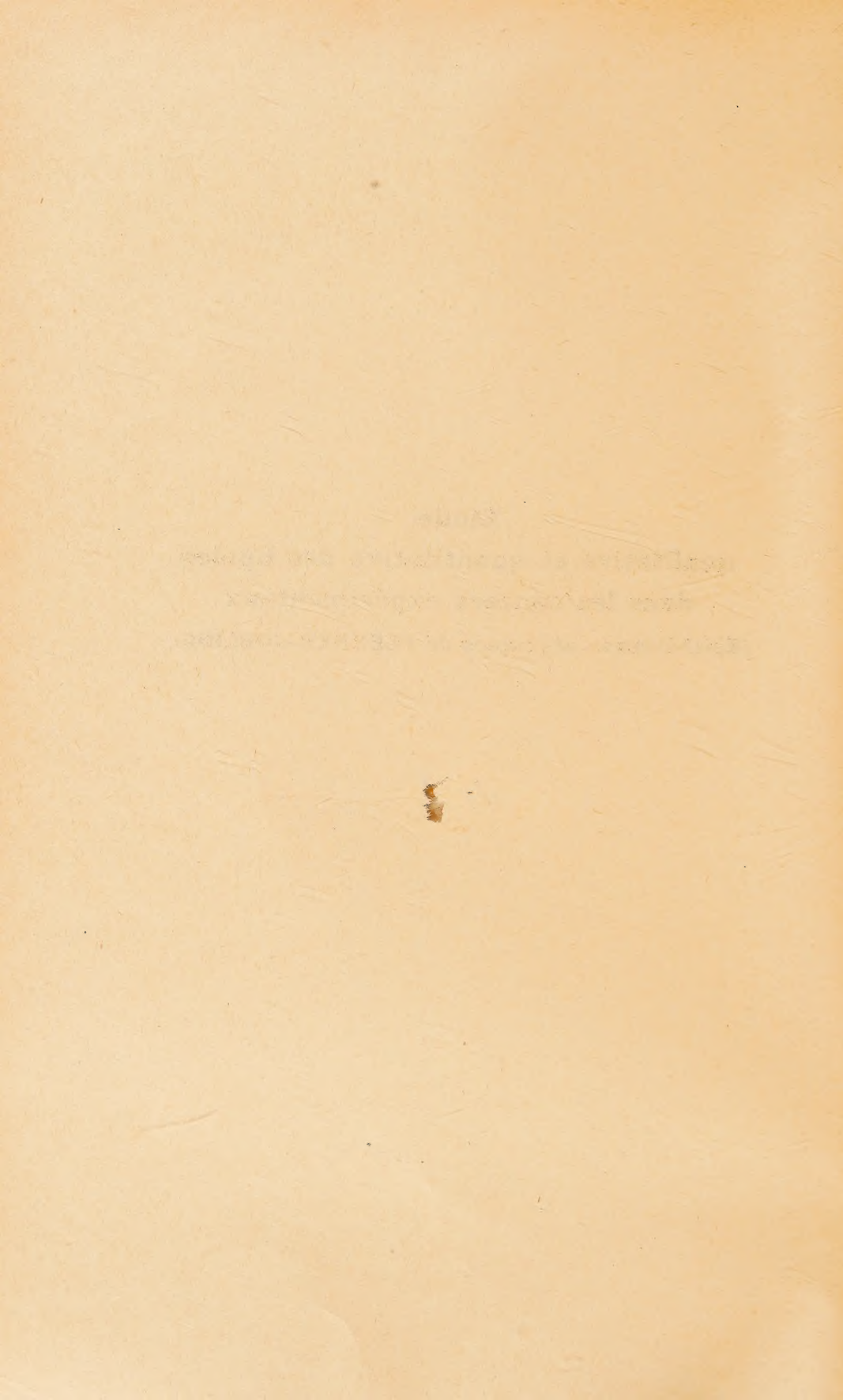
1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0113

Etude
qualitative et quantitative des lipides
dans les cancers expérimentaux
(Epithéliomas atypiques de FLEXNER-JOBLING).



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 1

Travail des laboratoires de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine
et du Centre de recherches contre le Cancer de Montpellier.

(Professeur P. CRISTOL)

Étude Qualitative et Quantitative

des

LIPIDES

DANS LES CANCERS EXPÉRIMENTAUX

(Epithéliomas atypiques de FLEXNER-JOBLING)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 14 septembre 1939

PAR

M. PAUL MONNIER

Né le 25 septembre 1913 à Gignac (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS
DE LA THÈSE

MM. P. CRISTOL, professeur, *Président*.

A. PUECH, professeur.

P. LAMARQUE, Prof.

H. HARANT, agrégé.

} *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1939

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON
Chimie biologique et médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine opératoire.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	GIRAUD.
Clinique chirurgicale.....	RIMBAUD.
Clinique obstétricale	MASSABUAU, assesseur
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE.
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.....	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie	BUZIÈRE, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	LAPEYRE.
Radiologie (ch. de c.).....	DEJEAN
Anatomie (ch. de c.).....	TERRACOL.
Histologie (ch. de c.).....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	LAUX.
	GRANEL.
	AIMES.

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÊDENAT, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS GALAVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES.
GRYNFELT.

Chargés de cours complémentaires

Pathologie externe	MOURGUE-MOLINES
Médecine opératoire	ROUX, <i>agrégé</i> .
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Accouchements	CADÉRAS DE KERLEAU, <i>agrégé</i> .
Clinique phthisiologique.....	VIDAL, <i>prof</i> .
Pathologie médicale et clinique propédeutique médicale.....	N...
Clinique propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD, <i>agrégé</i> .
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON, <i>prof</i> .
Stomatologie.....	D ^r FERRIER, <i>ch. de c</i> .
Histoire naturelle médicale	Dr HARANT, <i>agrégé</i> .

Agrégés en exercice

Médecine. MM. P. RIMBAUD.	Chirurgie.....	MM. MOURGUE-MOLINES
BOUCOMONT.		GUIBAL.
BERT.		ROUX.
		TRUC.
	Chimie.....	MONNIER.
	Bactériologie.....	CARRÈRE.
	Parasitologie	HARANT.
	Obstétrique	CADÉRAS DE KERLEAU

Examineurs de la thèse

MM. P. CRISTOL, Prof., <i>Prés.</i>	MM. P. LAMARQUE, Prof.
A. PUECH, Prof.	H. HARANT, <i>Agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL

Professeur de Chimie biologique médicale et toxicologique
à la Faculté de Montpellier.

En témoignage de ma vive gratitude.

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PUECH

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et climatologique.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LAMARQUE

Chargé de cours de Radiologie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. HARANT

Chargé de cours d'Histoire naturelle médicale.

A MON AMI

LE DOCTEUR P. LAZERGES

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine.

Avec mes remerciements et mes sentiments amicaux.

ÉTUDE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
des LIPIDES
DANS LES CANCERS EXPÉRIMENTAUX
(Épithéliomas atypiques de FLEXNER-JOBLING)

INTRODUCTION

L'accord semble aujourd'hui réalisé sur le rôle capital que l'on doit accorder aux lipides dans le développement et l'évolution des tissus. La nature des corps gras dans les tumeurs revêt de ce fait une importance considérable.

Si, dans cet ordre d'idée, les recherches ont été multipliées bien des résultats restent encore incomplets, d'autre mêmes contradictoires. La plupart des expérimentateurs, en effet, se sont limités à l'étude d'un seul constituant lipidique sans chercher à faire le bilan comparatif par une analyse d'ensemble des pourcentages des divers composés du groupe des lipides totaux. Bien des analyses d'autre part ont porté sur des tumeurs humaines ; de tels tissus sont éminemment divers, et leurs métabolismes doivent varier non seulement d'après les caractères bénins ou malins du néoplasme et d'après sa nature histologique, mais encore d'après sa constitution anatomique, son siège, les différentes périodes de son évolution, l'organe ou le tissu dans lequel il se développe et les conditions générales du sujet qui en est atteint : de telle sorte que l'étude chimique des tumeurs spontanées exige des données histologiques et cliniques précises, à la lumière desquelles seulement une interprétation des résultats pourra être correcte.

Les tumeurs expérimentales (toutes réserves faites sur leur identité histologique avec les tumeurs spontanées), obtenues

par greffes d'une même souche primitive à des rats d'un même élevage, réalisant des lésions schématiques connues d'avance parfaitement comparables entre elles, offrent à l'analyse chimique un élément d'où sont éliminées toutes les inconnues et où le métabolisme lipidique dans le développement des tumeurs et dans les organes des animaux qui en sont porteurs, peut être étudié dans des conditions précises.

CHAPITRE PREMIER

a) OBJET DU TRAVAIL.

Nos travaux ont été effectués sur des rats porteurs de tumeurs de FLEXNER-JOBLING.

La première partie de nos recherches est consacrée à la constitution lipidique de la tumeur elle-même. Nous avons déterminé sur la totalité du tissu tumoral, outre la teneur en eau, les lipides totaux et leurs divers constituants : le phosphore lipidique (ce qui nous a permis de calculer les phospholipides), l'insaponifiable total, le cholestérol, l'insaponifiable X, les acides gras totaux et les acides gras phosphatidiques.

Afin de caractériser ces graisses, nous avons étudié les valeurs de l'indice d'iode par des analyses portant sur des solutions de lipides totaux, d'insaponifiable total, d'acides gras totaux et d'acides gras phosphatidiques. Dans quelques expériences nous avons déterminé l'indice de saponification ou indice de KOTTSTORFER.

De nos premières données nous avons pu déduire divers coefficients lipidiques.

Etant donné que pour les tumeurs humaines on ne peut jamais étudier par analyse chimique (sauf dans une autopsie où le résultat est faussé par la cytolyse *post mortem*) le retentissement de la tumeur et de la composition de celle-ci sur les autres organes, nous avons entrepris des recherches sur la

composition lipidique du foie, des reins et de la rate des rats porteurs de tumeurs de FLEXNER-JOBLING.

Il n'est pas dans nos intentions de faire ici une revue générale sur le sujet qui nous occupe. Nous exposerons donc seulement les résultats de nos recherches en les faisant suivre de commentaires qui nous ont paru justifiés. Nous donnerons tout d'abord quelques précisions sur la tumeur de FLEXNER-JOBLING, et rappellerons brièvement les méthodes d'analyses utilisées, la plupart d'entre elles ayant été longuement décrites et justifiées dans différents mémoires (3).

b) LA TUMEUR DE FLEXNER-JOBLING

Les tumeurs de FLEXNER-JOBLING qui ont servi de base à ce travail, sont obtenues au laboratoire d'anatomie pathologique du Professeur GRYNFELTT, par greffes à des rats albinos.

Sans insister sur la technique des greffes qui dépasse le cadre de ce travail, rappelons seulement que la tumeur de FLEXNER-JOBLING qui à l'origine était une tumeur glandulaire de la vésicule séminale est devenue, par suite de fluctuations histologiques au cours de greffes successives, un épithélioma atypique ; c'est ainsi qu'elle fut identifiée dès 1933 par Monsieur le Professeur GRYNFELTT dans le laboratoire duquel elle est conservée par greffes successives depuis cette date, et, a toujours gardé cette fixité histologique.

Ces tumeurs ont été prélevées et analysées un mois environ après la greffe. Leur évolution est, on le sait, très rapide à telle enseigne que la plupart d'entre elles ont pu atteindre dans cette courte période des poids de 30 à 40 grammes et même pour certaines le poids de 70 grammes, mais on constate des différences notables dans le développement des diverses greffes. La plupart ont une croissance continue c'est là leur évolution normale, elles sont alors constituées du point de vue histologique de plages cellulaires séparées par des plages

de nécrose. Au cours de son développement la tumeur devient de plus en plus riche en zones de nécrose, et en fin d'évolution, on peut considérer qu'elle est entièrement formée de tissu nécrosé. Dans d'autres cas, au contraire, la tumeur après avoir atteint un faible volume, est momentanément arrêtée dans son développement, elle pourra rester ainsi stationnaire durant un certain temps ; les plages de tissu nécrosé sont alors pratiquement absentes dans de telles tumeurs.

Notre étude ne pouvait être faite sans tenir compte de ces quelques détails sur le développement de ces greffes tumorales. Dans nos recherches nous avons en effet analysé :

1^o des tumeurs en pleine évolution dont l'activité proliférative est intense ;

2^o des tumeurs en fin d'évolution ou tumeurs nécrosées ;

3^o enfin des tumeurs dont la croissance est momentanément arrêtée.

c) TECHNIQUES ET MÉTHODES.

Les rats, après avoir été pesés, sont rapidement tués par asphyxie chloroformique. Les pièces à analyser (tumeurs ou organes) sont immédiatement prélevées dans leur totalité, pesées et découpées en fins morceaux ; elles sont immergées dans un flacon rempli d'alcool bouillant (1) afin d'éviter l'autolyse et d'assurer leur conservation.

I. — **Lipides totaux** : Après 24 heures au minimum de séjour dans l'alcool à 96° chaque tumeur ou organe est découpé en fins morceaux, introduit quantitativement dans une cartouche de cellulose dégraissée et extrait dans un kumagawa durant huit heures par l'alcool bouillant. L'alcool ayant servi à conser-

(1) Le poids d'alcool à 96° employé est au moins égal à quatre fois le poids du tissu soumis à l'analyse.

ver la substance ainsi que les alcools de lavage du flacon et des instruments et capsule ayant été utilisés pour la découper sont filtrés à l'aide de la cartouche et joints à l'alcool d'extraction. L'extrait alcoolique est évaporé sous le vide, et le résidu d'évaporation est repris par du benzène anhydre conservé sur filaments de sodium, ceci à trois reprises. Les solutions benzéniques sont réunies quantitativement et centrifugées pour éliminer les constituants insolubles dans ce solvant mais solubles dans l'alcool. On évapore jusqu'à poids constant dans une étuve électrique réglée à 50° l'extrait benzénique ainsi obtenu. Par pesée, avec une balance de précision sensible au centième de milligramme, on obtient les lipides totaux.

II. — Teneur en eau : Tous les produits de l'extraction alcoolique insolubles dans le benzène sont repris par l'eau, puis évaporés jusqu'à poids constant et pesés. Le tissu dégraissé contenu dans la cartouche est séché jusqu'à poids constant dans une étuve à 100° et on détermine son poids. En additionnant le poids des lipides totaux, de la substance hydro-soluble et de la substance sèche dégraissée, on peut déduire la teneur en eau pour cent de poids frais.

Dans une première série d'expériences, les lipides totaux ont été mis quantitativement en solution chloroformique. Sur cette solution nous avons déterminé :

a) Le phosphore lipidique (les phospholipides ont été obtenus en multipliant par le coefficient 25 le taux du phosphore lipidique trouvé).

b) L'indice d'iode.

III. — Phosphore lipidique : Une portion de solution chloroformique est évaporée au bain-marie et le phosphore dosé par la technique de Mme SOERENSEN et MACHEBOEUF modifiée par FLATTER. Cette technique comprend trois temps :

1° Dans un matras de KJELDAHL contenant la portion de solution chloroformique évaporée au bain marie on opère une minéralisation sulfonitrique de la substance à analyser.

2° On précipite alors le phosphore à l'état de phosphomolybdate d'ammonium.

3° Ce précipité séparé immédiatement de ses eaux-mères sur microfiltre en verre aggloméré est dissous dans une solution de soude titrée (solution N/25), que l'on dose en retour. Le nombre de centimètres cubes de la solution de soude 0,04N utilisée multiplié par 0,044 donne en milligrammes la teneur en phosphore de la prise d'essai.

Pour quelques tumeurs, les lipides totaux ont été saponifiés en les chauffant sous condensateur à reflux pendant deux heures avec 25 cm³ de potasse alcoolique deux fois normale, nous avons pu ainsi déterminer :

c) L'insaponifiable total.

d) Les acides gras totaux.

IV. — **Insaponifiable total** : Le liquide hydro-alcoolique, résultat de la saponification, est refroidi et introduit quantitativement dans une ampoule à décantation. Ce liquide est traité à quatre reprises par 15 cm³ d'éther de pétrole. L'ensemble de ces extraits qui contiennent l'insaponifiable total, est lavé avec 50 cm³ d'eau distillée (celle-ci sera quantitativement réunie à la phase hydro-alcoolique où sont dissous les savons), puis évaporé durant huit heures dans une étuve électrique à 50°. Par pesée, on obtient le poids d'insaponifiable total. Sur ce dernier nous avons déterminé :

e) Le cholestérol.

f) L'indice d'iode.

V. — **Acides gras totaux** : Le liquide hydro-alcoolique d'où a déjà été extrait l'insaponifiable total est nettement acidifié par de l'acide chlorhydrique étendu au tiers et extrait par trois fois avec de l'éther sulfurique ordinaire. Les solutions éthérées sont réunies et immédiatement évaporées, le résidu est repris par de l'éther de pétrole et filtré sur amiante et sable. Ce filtrat est évaporé dans une étuve électrique à 50° pendant trois heures et pesé : on a ainsi le poids d'acides gras totaux ; sur une portion de ceux-ci nous avons déterminé l'indice d'iode.

VI. — **Cholestérol** : Sur une portion de solution chloroformique contenant environ 10 milligrammes de cholestérol, celui-ci est dosé par la méthode pondérale de WINDAUS modifiée par CAMINADE (9).

1. *Principe* : Le principe de cette méthode réside dans la précipitation du cholestérol sous forme d'un complexe d'addition cholestérol-digitinoside, la modification apportée par CAMINADE rend cette méthode vraiment quantitative par l'emploi du mélange « eau-alcool-acétone » dans lequel le précipité cholestérol-digitinoside est rigoureusement insoluble.

2. *Technique* : Dans un bécher contenant la portion de solution chloroformique, évaporée au bain-marie on ajoute 10 cm³ du mélange « eau-alcool-acétone » et on porte à une légère ébullition à seule fin de bien dissoudre le résidu d'évaporation. Dans le bécher retiré du feu 3 cm³ de solution de digitinoside à 0,5 pour cent sont alors ajoutés. On laisse ensuite déposer quelques minutes, puis on filtre quantitativement sur un filtre préalablement séché (à l'étuve à 100-110 degrés) et taré dans un pèse-filtre. On rince le bécher avec de l'eau bouillante qu'on fait passer sur le filtre. Le précipité est ensuite lavé avec de l'eau bouillante puis avec le mélange « eau-alcool-acétone » et enfin avec de l'éther jusqu'à ce que toute coloration jaune ait disparu. Le filtre sur lequel se trouve le précipité est placé dans un pèse filtre et l'on porte le tout à l'étuve à 100-110 degrés pendant une demi-heure.

On laisse refroidir dans un dessiccateur et l'on pèse. L'augmentation de poids du filtre multiplié par le coefficient 0,2431 donne le poids du cholestérol renfermé dans la prise d'essai.

VII. — **Insaponifiable X** : L'insaponifiable X est calculé d'après la différence :

Insaponifiable X = Insaponifiable total — cholestérol.

Des lipides de quelques tumeurs nous avons extrait les phospholipides, nous avons pu ainsi déterminer les acides gras phosphatidiques.

VIII. — **Phospholipides et acides gras phosphatidiques** : Les lipides totaux sont dissous dans 10 cm³ d'éther anhydre et les phospholipides précipités par 80 cm³ d'acétone pure et séché après adjonction de 1 cm³ d'une solution alcoolique saturée de chlorure de magnésium. Ce précipité après avoir été lavé à l'acétone est à nouveau dissous dans l'éther absolu, puis reprecipité dans les mêmes conditions. On émulsionne les phospholipides ainsi obtenus à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 1 pour cent ; on les agite ensuite fortement à quatre reprises avec 20 cm³ d'éther anhydre. Ces solutions éthérées sont réunies quantitativement, lavées à l'aide d'eau salée acétonique et évaporées dans une étuve à 50°. Par pesée on détermine la quantité de phospholipides contenue dans les lipides totaux.

Après saponification de ces phospholipides, on obtient les acides gras phosphatidiques et on détermine sur ceux-ci l'indice iode.

IX. — **Indice d'iode** : Sur une portion aliquote de solution chloroformique contenant environ 5 milligrammes de corps gras (lipides totaux insaponifiables total, acides gras totaux, acides gras phosphatidiques) nous avons déterminé l'indice d'iode par la méthode de ROSENMUND et KUHNEHN (micro-technique de YASUDA).

Technique : La quantité de solution chloroformique contenant environ 5 milligrammes de lipides est introduite dans une fiole conique que l'on plonge dans la glace, tandis que l'on ajoute 2 cm³ de solution de dibromopyridine 0,05 N.

Après quinze minutes de contact à la température du laboratoire on ajoute 0,5 cm³ de solution d'iodure de potassium à 10 pour 100, et l'on titre l'iode libéré au moyen d'une solution titrée de thiosulfate 0,02 N, soit n cm³.

Un dosage témoin mené parallèlement avec la même quantité de dibromopyridine donne N cm³.

L'indice d'iode est donné par la formule :

$$\frac{254 (N-n)}{P}$$

dans laquelle N et n sont estimés en centimètres cubes et P représente le poids de lipides contenus dans la fiole et est exprimé en milligrammes.

Dans une dernière série d'expériences nous avons déterminé l'indice de saponification des lipides totaux.

X. — **Indice de saponification** : Après saponification des lipides totaux par 25 cm³ de potasse alcoolique (2 N) exactement mesurés, on détermine le nombre de centimètres cubes de solution d'acide chlorhydrique 2 N nécessaires pour avoir la neutralité exacte du liquide hydro-alcoolique (disparition de la teinte rose d'une solution alcoolique de phtaléine ajoutée au milieu), soit n cc.

Un essai à blanc fait sur 25 cm³, exactement mesurés, de la même solution de potasse alcoolique que celle utilisée pour la saponification donne N cc.

L'indice de saponification est donné par la formule :

$$\frac{(N - n) 0,02807}{p}$$

où p représente le poids de lipides totaux saponifiés et est exprimé en milligrammes.

CHAPITRE II

LA TENEUR EN EAU DES TUMEURS DE FLEXNER-JOBLING.

Nous n'insisterons pas sur le fait bien connu de l'énorme teneur en eau des tissus cancéreux, nous reviendrons sur ce point avec l'étude de leurs coefficients lipidiques, les travaux de MAYER et SHAEFFER ayant nettement mis en lumière la corrélation directe qui existe entre le degré d'hydratation des tissus et le rapport **cholestérol/acides gras totaux**.

Notons cependant, dès le début de cette étude, que les chiffres les plus élevés (87,9 p. 100 ; 88,4 p. 100 ; 89,9 p. 100) sont obtenus avec des tumeurs en fin d'évolution, alors que les résultats les plus bas (82,6 p. 100 ; 82,9 p. 100) répondent à des tissus arrêtés dans leur développement. Les tumeurs en pleine activité proliférative présentent une teneur moyenne en eau de 84,7 p. 100, la plupart de nos résultats étant compris entre 83 p. 100 et 86 p. 100.

Nos résultats concordent sur ce point avec ceux déjà obtenus par ROFFO, pour qui la teneur en eau des tumeurs à évolution rapide serait comprise entre 83 et 85 pour cent.

TABLEAU I

Teneur en eau des tumeurs de FLEXNER-JOBLING

N° des tumeurs	Teneur en eau p. 100	N° des tumeurs	Teneur en eau p. 100
<i>Tumeurs en pleine évolution :</i>			
1	86,00	17	83,6
2	85	18	86,2
4	84,2	19	84,7
5	83	20	83,9
6	82,5	21	85
8	85,2	22	83,7
10	83,6	23	84,9
11	84,8	24	86,1
12	86,3	26	85,9
13	85,7	27	83,7
15	86,4	28	83,8
moyenne			84,7
<i>Tumeurs à évolution arrêtée :</i>			
9	82,9	14	82,6
<i>Tumeurs nécrosées :</i>			
7	88,4	25	89,9
16	87,9		

CHAPITRE III

LES LIPIDES

DANS LA TUMEUR DE FLEXNER-JOBLING

De nombreux travaux ont été consacrés à la constitution lipidique des tumeurs, ils n'ont été le plus souvent que fragmentaires. Ces constituants biologiques, il est vrai, existent dans la cellule en proportions bien définies à telle enseigne qu'à l'état normal toute variation de l'un d'eux doit entraîner des variations proportionnelles de tous les autres ; le cholestérol longtemps considéré comme le témoin du métabolisme lipidique retint à ce titre plus particulièrement l'attention des chercheurs. De telles notions qui sont exactes pour un tissu normal, ne le sont plus lorsqu'il s'agit de tissus tumoraux ou l'anarchie évolutive des cellules néoplasiques paraît précisément avoir comme substratum l'anarchie de leur composition chimique. L'ensemble des lipides d'autre part, ne forme pas un tout homogène du point de vue physiologique, le rôle des divers constituants lipidiques dans les tissus étant distinct. En tenant compte de ces diverses considérations il nous a paru nécessaire de déterminer dans les tumeurs non seulement les lipides totaux mais encore la part qui revient à chacun de leurs constituants.

a) Taux des divers constituants lipidiques.

Les divers pourcentages en lipides totaux sont rassemblés dans le tableau n° 2. De nos résultats, trois faits se dégagent :

1° Pour les tumeurs en pleine évolution le taux des lipides

totaux est toujours compris entre 2 et 4 pour cent de tissu frais, il oscille en effet autour d'une moyenne de 2,6943 pour cent avec des écarts de 0,505 pour cent en plus ou en moins.

2° Pour les tumeurs dont la croissance est arrêtée, ce taux devient très élevé, étant toujours supérieur à 4 pour cent de tissu frais il est de 4,3808 pour cent dans la tumeur n° 9 et atteint 4,5972 pour cent dans la tumeur n° 14.

3° Les tumeurs nettement nécrosées sont par contre pauvres en lipides, leur teneur en est toujours supérieure à 2 pour cent de tissu frais ; la moyenne de nos résultats étant de 1,7668 pour cent de poids frais avec des écarts de 0,179 pour cent en plus ou en moins.

TABLÉAU II

Lipides totaux (p. 100 de poids frais).

N° des tumeurs	Lipides totaux	N° des tumeurs	Lipides totaux
<i>Tumeurs en pleine évolution :</i>			
1	2,8598	17	2,4559
2	2,2193	18	2,5643
4	2,4500	19	2,7103
5	3,1163	20	2,6621
6	3,0697	21	2,6002
8	2,7659	22	2,4937
10	3,2000	23	2,4392
11	2,6659	24	2,3986
12	2,1521	26	2,3954
13	2,2855	27	2,3247
15	2,2716	28	2,1756
Moyenne			2,6943
Ecart + ou — p. 100			0,5057
<i>Tumeurs à évolution arrêtée :</i>			
9	4,3808	14	4,5972
<i>Tumeurs nécrosées :</i>			
7	1,7523	25	1,6025
16	1,9458		
Moyenne			1,7668
Ecart + ou — p. 100			0,1790

Des variations parallèles à ces dernières ont lieu pour l'insaponifiable total et pour l'insaponifiable X.

TABLEAU III

Insaponifiable total et insaponifiable X des tumeurs
(p. 100 de poids frais).

N° des tumeurs	Lipides totaux	Insaponifiable total	Insaponifiable X
<i>Tumeurs en pleine évolution :</i>			
8	2,7659	0,3565	0,1021
11	2,6659	0,4337	0,1385
12	2,1521	0,3731	0,1019
13	2,2855	0,3181	0,0879
moyennes		0,3703	0,1076
écarts + ou — p. 100		0,063	0,030
<i>Tumeurs à évolution arrêtée :</i>			
9	4,3808	0,6888	0,4268
14	4,5972	0,5181	0,2978
moyennes		0,6034	0,3623
<i>Tumeur nécrosée :</i>			
7	1,7523	0,2905	0,0743

Les tumeurs en évolution présentent en effet une teneur moyenne de 0,3707 pour cent de poids frais en insaponifiable total (variation de 0,063 p. 100 en plus ou en moins) et de 0,1076 p. 100 de poids frais en insaponifiable X (variation de 0,030 p. cent en plus ou en moins).

Nous notons par contre une augmentation de ces taux dans les tumeurs dont le développement est arrêté (insaponifiable total : 0,5181 et 0,6888 pour cent de tissu frais ; insaponifiable X : 0,2978 et 0,4268 pour cent de tissu frais). Remarquons

cependant que ces dernières variations sont beaucoup plus considérables que celles observées pour les lipides totaux dans les mêmes tumeurs. En effet, d'après les moyennes obtenues, la teneur en insaponifiable total dans les tumeurs à croissance arrêtée est plus du double de celle calculée pour les tumeurs en pleine évolution (tumeurs à croissance arrêtée : 0,6034 pour cent de tissu frais ; tumeurs en pleine évolution : 0,3703 pour cent de tissu frais) ; les variations pour l'insaponifiable X sont du même ordre (tumeurs à croissance arrêtée : 0,3623 pour cent de tissu frais ; tumeurs en pleine évolution : 0,1076 pour cent de tissu frais).

Pour ces mêmes constituants nous avons trouvé, d'autre part pour la seule tumeur nécrosée analysée, des taux très faible (tumeur n° 7).

L'importance que l'on doit accorder à l'insaponifiable X, dont la valeur atteint, pour certaines de nos expériences, 30 pour cent et plus de celle de l'insaponifiable total, est loin d'être négligeable.

TABLEAU IV

Insaponifiable X (p. 100 d'insaponifiable total).

N° des tumeurs	7	8	9	11	12	13	14
Insaponifiable X	25,4	28,7	61,7	31,9	27,3	27,3	57,4

Cette importante fraction des lipides est sans doute constituée comme le signale Simone VALLA (8), « par des produits analogues à ceux qui ont été retirés en abondance considérable des huiles de foie d'animaux marins : carbures divers dont le type actuellement le mieux connu est le squalène ». Dès 1922 d'ailleurs CURRIE signalait, dans les tumeurs, l'accumulation d'un hydrocarbure spécial l'adipochrome donnant aux graisses cancéreuses une coloration jaune rougeâtre beaucoup plus prononcée que celle des graisses normales. On connaît aujourd'hui la possibilité de formation, à partir du squalène, du cycle phénanthrénique ; l'action carcinogénétique de ce dernier peut faire alors penser

à la présence possible dans l'insaponifiable X des tumeurs, de véritables « hormones cancérigènes » mais il ne s'agit là, bien entendu, que d'une simple hypothèse.

* * *

A ces variations bien définies, s'oppose une fixité remarquable du taux du cholestérol. La moyenne obtenue par nos huit analyses est de 0,2560 pour cent de poids frais, les écarts étant de 0,042 pour cent en plus ou en moins.

La teneur en cholestérol des tumeurs de FLEXNER-JOBLING est donc indépendante de leurs divers états et ne peut être considérée, ainsi que l'ont prétendu certains auteurs, comme le témoin du métabolisme lipidique.

Cette constatation est intéressante : il ressort en effet des travaux de CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT, sur le cholestérol chez le fœtus aux différents stades de son évolution.

TABLEAU V

Cholestérol (p. 100 de poids frais).

N° des tumeurs	Cholestérol	N° des tumeurs	Cholestérol
7	0,2162	11	0,2952
8	0,2541	12	0,2713
9	0,2619	13	0,2310
10	0,2983	14	0,2203
Moyenne	0,2560		
Écarts + ou — p. 100	0,042		

que pour le foie et le rein la teneur en ce corps reste à peu près fixe au voisinage de 0,25 pour cent. D'après ces mêmes auteurs, le taux du cholestérol dans le placenta reste aux environs de 0,25 pour cent durant toute la grossesse (1). Nous trouvons également, dans les tumeurs expérimentales étudiées, une teneur en cholestérol oscillant autour de 0,25 pour cent. Si le rapprochement entre les tissus cancéreux et les tissus embryonnaires

est chose ancienne, il semble devoir encore être fait aujourd'hui du point de vue chimique, et nous permet de conclure que la teneur en cholestérol des tumeurs de FLEXNER-JOBLING de même que celle du foie et du rein de l'embryon ainsi que du placenta rentre dans le cadre habituel du cholestérol de constitution cellulaire.

* * *

Les variations de la teneur en acides gras totaux des tumeurs analysées se font dans le même sens que pour les lipides totaux, l'insaponifiable total et l'insaponifiable X. Nous notons encore, en considérant les moyennes obtenues, des chiffres beaucoup plus élevés pour les tumeurs dont la croissance est arrêtée (2,5340 pour cent de poids frais), à ceux obtenus pour les tumeurs en pleine évolution (1,2780 pour cent de poids frais). Un résultat nettement plus bas (0,9069 pour cent de poids frais) est obtenu pour la seule tumeur nécrosée étudiée.

TABLEAU VI

Acides gras totaux des tumeurs (p. 100 de poids frais)

N° des tumeurs	Lipides totaux	Acides gras totaux
<i>Tumeurs en pleine évolution :</i>		
8	2,7659	1,4235
11	2,6659	1,3538
12	2,1521	1,1480
13	2,2855	1,1870
moyenne	1,2780	
écarts + ou — p. 100 ...	0,145	
<i>Tumeurs à évolution arrêtée :</i>		
9	4,3808	2,0865
14	4,5972	2,9815
moyenne	2,5340	
<i>Tumeur nécrosée :</i>		
7	1,7523	0,9069

Le phosphore lipidique calculé pour cent de poids frais oscille autour de 0,087 pour cent, les écarts étant peu importants, (de 0,012 en plus ou en moins).

Les constatations les plus intéressantes sont fournies par le pourcentage comparé des phospholipides et des acides gras non phosphatidiques (Tableau 7).

TABLEAU VII

**Pourcentage en phospholipides et en acides gras
non phosphatidiques**

N° des tumeurs.....	1	2	4	5	6
Poids des tumeurs	4,381	8,128	20,513	27,891	32,152
Phosphore lipidique (p. 100 frais)	0,099	0,076	0,087	0,087	0,098
Phospholipides (p. 100 lipides totaux)	86,7	85,4	88,7	70,4	79,8
Acides gras non phosphatidiques (p. 100 lipides totaux)	5,6	5,3	1,1	20,3	13,3

Constatons tout d'abord que la teneur en phospholipides pour cent de lipides totaux augmente progressivement avec l'accroissement de la tumeur pour atteindre son maximum (88,7 pour cent de lipides totaux) lorsque celle-ci pèse 20 grammes environ. Passé ce stade en même temps que la tumeur s'accroît d'ailleurs moins rapidement, un processus de nécrose s'amorce et une partie de son tissu est en autolyse, on note alors une diminution des phospholipides. A toute augmentation des phospholipides correspond une baisse des acides gras non phosphatidiques, le chiffre minimum étant atteint (1,1 pour cent de lipides totaux) pour la tumeur n° 4 à laquelle correspond une teneur maximum en phospholipides. A la baisse des phospholipides correspond par contre, une augmentation importante des acides gras non phosphatidiques.

Des lipides totaux de certaines tumeurs nous avons extrait les phospholipides, nos résultats résumés dans le tableau 8 confirment les variations précédentes.

TABLEAU VIII

**Pourcentage en phospholipides
et en acides gras phosphatidiques.**

N° des tumeurs.....	18	20	21	19	16
Poids des tumeurs (g.)...	21,892	22,444	26,966	27,181	73,601
Phospholipides					
(p. 100 de lipides totaux).	82	81,03	80,04	78,8	76,8
Acides gras phosphatidiques					
(p. 100 de lipides totaux).	48,5	48,4	50,2	43,2	42,9
(p. 100 de phospholipides)	59,1	59,7	62,7	54,9	55,8

Ces résultats nous autorisent donc, à conclure que les lipides totaux des tumeurs de FLEXNER-JOBLING sont surtout composés de phospholipides et de très peu de glycérides.

Si l'on admet que l'acide gras, pour être catabolisé doit entrer dans des combinaisons phosphorées du type lécithine, l'abondance des phospholipides dans les tissus tumoraux devient un indice de leur activité proliférative. Cela concorde avec les travaux de P. CRISTOL (2) sur la teneur en zinc des tumeurs, les travaux de DELEZENNE (6) montrant le parallélisme qui existe entre le taux du zinc des venins de serpents et l'hydrolyse des phospholipides et des acides nucléiques.

L'index phosphatidique des tumeurs nous paraît donc mesurer la rapidité de leur croissance et le plus souvent par conséquent leur malignité. Des résultats semblables obtenus sur des tumeurs humaines (4) confirment absolument ces faits.

b) Caractérisation des corps gras.

Les lipides intra-cellulaires se distinguent des graisses de réserve par leur richesse en acides gras non saturés. Ces derniers ne doivent être considérés, dans le métabolisme lipidique que comme des termes de passage entre les acides gras à chaîne longue et les acides gras à chaîne courte, il faut donc voir dans leurs liaisons éthyléniques et dans la longueur de leur chaîne le reflet de l'intensité des échanges nutritifs.

Après avoir déterminé le taux des diverses substances lipidiques nous avons donc recherché leur indice d'iode et leur indice de saponification.

Indices d'iode.

Nous avons tout d'abord déterminé l'indice d'iode, sur des solutions de lipides totaux. Les résultats obtenus sont relativement fixes, n'oscillant qu'entre 63 et 67.

TABLEAU IX

Indices d'iode des lipides totaux

N ^o des tumeurs	Poids des tumeurs (g.)	Indice d'iode
1	4,381	66
2	8,128	67
4	20,513	66,7
5	27,891	63
6	33,152	64

Le Tableau 10 réunit les valeurs trouvées sur l'insaponifiable total et les acides gras totaux d'une même tumeur. Pour l'insaponifiable total les résultats sont du même ordre et tout aussi fixes que les précédents, variant de 62 à 66. Beaucoup plus élevés, par contre sont les résultats obtenus avec les acides gras totaux, l'indice le plus faible étant 74,01, le plus élevé de 79,20.

TABLEAU X

**Indices d'iode de l'insaponifiable total
et des acides gras totaux.**

N° des tumeurs	Poids des tumeurs (g.)	Indices d'iode (insapon.)	indices d'iode (ac. gras)
9	13,781	65,08	79,20
11	19,208	66,31	78,89
14	27,139	64,61	76,70
8	32,160	64,98	76,83
12	39,416	63,61	75,39
13	49,728	61,80	75,57
7	66,603	62,02	74,01

Pour les acides gras phosphatidiques l'indice d'iode varie entre 71,02 et 74,53.

TABLEAU XI

Indices d'iode des acides gras phosphatidiques

N° des tumeurs	Poids des tumeurs (g.)	Indices d'iode
17	13,025	74,75
18	21,892	74,54
20	22,444	73,95
21	26,966	73,60
19	27,181	73,38
15	54,818	72,80
16	73,601	71,02

De la comparaison de nos résultats nous retiendrons deux constatations :

1° Les indices d'iode des graisses tumorales présentent, quelle que soit la solution sur laquelle ils sont déterminés,

une assez grande fixité, les écarts entre les chiffres extrêmes étant de 4 pour cent pour les lipides totaux et l'insaponifiable total ; de 5,2 pour cent pour les acides gras totaux et de 3,5 pour cent pour les acides gras phosphatidiques. Les valeurs moyennes trouvées deviennent de plus en plus faibles suivant que l'on s'adresse à des solutions d'acides gras totaux, à des solutions d'acides gras phosphatidiques ou à des solutions de lipides totaux et d'insaponifiable total, les résultats pour ces deux dernières donnant lieu à des moyennes sensiblement égales.

TABLEAU XII

Valeurs moyennes des indices d'iode.

Acides gras totaux	76,65
Acides gras phosphatidiques	73,39
Lipides totaux	65,34
Insaponifiable total	64,05

Les écarts énormes obtenus entre les acides gras totaux ou phosphatidiques et les lipides totaux pouvaient être prévus. Nous avons déjà mentionné l'importance qu'il faut accorder aux hydrocarbures comme partie constituante de l'insaponifiable X (30 p. 100 et plus de l'insaponifiable total) ; or, la présence de ces corps altère la valeur de l'indice d'iode par le simple fait qu'ils font partie de la quantité de matière utilisée pour la détermination.

2° Enfin, et c'est sur ce point qu'il convient surtout d'insister, les indices d'iode les plus faibles correspondent dans nos diverses séries d'expérience aux tumeurs dont le poids est le plus élevé.

2) Indices de saponification :

Pour ce qui est de l'indice de saponification les résultats varient entre 130 et 140.

TABLEAU XIII

Indices de saponification

N ^o des tumeurs	Poids des tumeurs (g.)	Indices de saponification
22	15,903	131
23	22,761	130
28	41,271	134
26	49,102	134
29	52,306	138
24	66,260	140
27	71,798	139

Si l'on considère que l'indice de saponification des graisses hépatiques humaines est de l'ordre de 190, on constate alors la faiblesse de l'indice de saponification des tumeurs de FLEXNER-JOBLING. Notons, d'autre part, qu'à l'inverse de ce qui se passe pour l'indice d'iode, aux tumeurs les plus volumineuses correspondent les indices de saponification les plus élevés.

* * *

Au cours de l'évolution de la tumeur l'indice d'iode et l'indice de saponification subissent donc des variations inverses.

c) Coefficients lipidiques.

Dans l'appréciation des diverses modifications chimiques constatées dans le tissu cancéreux, il faut faire une large part aux phénomènes d'altération de la perméabilité cellulaire. Une foule de problèmes de biologie générale, en effet, tels que ceux de la croissance et de la multiplication, sont dominés par de telles modifications physico-chimiques des tissus. Cet aspect du problème n'est pas nouveau, il se rattache directement, et en grande partie tout au moins, à l'étude des modifications

chimiques des tumeurs en leurs composés lipidiques ; ces derniers n'étant plus considérés en eux-mêmes mais dans leurs rapports respectifs. LADREY, (1924) (7) à la suite d'études sur la cancérisation des tissus, fut ainsi amené à conclure que la constante évolutive des éléments cancéreux se caractérise physico-chimiquement par une perturbation des différents rapports définissant la constante évolutive normale d'une cellule, d'un tissu ou d'un complexe tissulaire.

Nous étudierons donc dans ce troisième paragraphe, les coefficients lipidiques calculés d'après les résultats de nos analyses.

*
* *

Nous avons réuni dans le Tableau n° 14 les différentes valeurs trouvées pour les rapports :

<u>cholestérol,</u> lipides totaux	<u>cholestérol</u> insaponifiable total	et	<u>cholestérol</u> acides gras totaux
---------------------------------------	--	----	--

Constatons tout d'abord le parallélisme qui existe entre les variations de ces trois coefficients, une seule exception étant notée pour le rapport **cholestérol/insaponifiable total** de la tumeur n° 14, due au seul fait de l'énorme teneur en insaponifiable X de celle-ci.

TABLEAU XIV

Coefficients lipidiques.

N° des tumeurs	Teneur en eau	Rapport cholestérol lipides totaux	Rapport cholestérol insap. total	Rapport cholestérol ac. gras totaux
7	88,4	12,33	74,41	23,8
12	86,3	12,63	72,68	23,6
13	85,7	10,10	72,62	19,4
8	85,2	9,18	71,29	17,85
11	84,8	11,07	68,05	21,8
9	82,9	5,97	38,02	12,5
14	82,6	4,79	42,51	7,37

Si l'on compare ces divers coefficients non plus entre eux, mais avec la teneur en eau des tissus à partir desquels ils ont été calculés, on voit que celle-ci croît proportionnellement à ces différents rapports. Alors que le rapport **cholestérol/acides gras totaux** est de 7, 37 pour cent pour la tumeur n° 14 (teneur en eau : 82,6 p. 100), il atteint 23,8 pour cent pour la tumeur n° 7 (teneur en eau : 88,4 p. 100).

Les coefficients les plus bas sont obtenus pour les tumeurs n° 9 et n° 14 qui du fait de leur richesse en tissu sclérosé ont une croissance ralentie. On doit en effet considérer, non seulement qu'il existe un rapport constant entre le coefficient **cholestérol/acides gras totaux** et la teneur en eau, mais encore que le développement des tissus est proportionnel à ces valeurs.

L'hydratation est un phénomène commun à tous les tissus à croissance rapide. Elle est en rapport avec leur activité histogénétique. Le cancer n'échappe pas à cette règle, mais tandis que la plupart des tissus gardent leur vitalité et leur pouvoir énergétique de croissance après une perte d'eau de 80 p. 100, les tissus néoplasiques à l'inverse de ceux-ci les perdent pour des pourcentages de déshydratation très faibles. Ces faits constatés par ROFFO sont évidemment en rapport avec une condition biologique particulière du tissu cancéreux.

On a longtemps pensé que cette sensibilité du tissu néoplasique était en rapport avec la teneur élevée de celui-ci en cholestérol, dont la propriété hygroscopique est bien connue. On considère aujourd'hui, à la suite des travaux de MAEYER et SCHAEFFER, que ce n'est point surtout ce corps qui importe en lui-même que le rapport **cholestérol/acides gras totaux**, et que son augmentation dans le tissu tumoral relève non seulement du taux du cholestérol mais aussi et surtout de la diminution des acides gras. Nos expériences apportent sur ce dernier point une confirmation, en effet : la teneur en cholestérol des tumeurs analysées étant fixe, l'augmentation des rapports : **cholestérol/lipides totaux**, **cholestérol/insaponifiable total** et **cholestérol/acides gras totaux** est entièrement commandée par la baisse des lipides totaux, de l'insaponifiable total et des acides gras

totaux. Ces constituants varient, d'autre part, de façon identique. Ce fait explique tout d'abord le parallélisme observé dans les variations des trois coefficients que nous venons d'étudier, et ensuite la fixité des rapports :

$\frac{\text{Insaponifiable total}}{\text{lipides totaux}}$	$\frac{\text{Acides gras totaux}}{\text{lipides totaux}}$	$\frac{\text{Insaponifiable total}}{\text{acides gras totaux}}$
---	---	---

TABLEAU XV

Coefficients lipidiques.

N ^o des tumeurs	Teneur en eau	$\frac{\text{insap. total}}{\text{lipides totaux}}$	$\frac{\text{ac. gras totaux}}{\text{lipides totaux}}$	$\frac{\text{insap. total}}{\text{ac. gras totaux}}$
7	88,4	16,58	51,75	32,30
12	86,3	17,37	51,11	32,49
13	85,7	13,91	51,98	26,77
8	85,2	12,89	51,45	25,04
11	84,8	16,27	50,76	32,04
Moyennes		15,40	51,41	29,72
Écarts + ou — p. 100		2,51	0,65	4,68
9	82,9	15,72	47,62	33,01
14	82,6	11,27	65,01	17,33

Dé l'examen du Tableau 15 on peut en effet conclure que (exception faite pour les tumeurs n^o 9 et n^o 14 qui du fait de l'arrêt de leur évolution présentent de grandes variations de ces rapports sans qu'on puisse en préciser le sens) :

1^o Le rapport **acides gras totaux/lipides totaux** est remarquablement fixe (moyenne : 51,41 ; écarts : 0,65 pour cent en plus ou en moins).

2^o Les rapports **insaponifiable total/lipides totaux** et **insaponifiable total/acides gras totaux** bien que présentant des écarts plus importants, varient entre de faibles limites, les moyennes obtenues étant respectivement de 15,40 (écarts :

2,51 pour cent en plus ou en moins) et de 29,72 (écarts : 4,68 pour cent en plus ou en moins).

* *

Nous ne saurions terminer cette étude sur la composition chimique des tumeurs expérimentales sans établir un rapprochement entre certains de nos résultats.

Nous avons tout d'abord constaté une augmentation de certains constituants lipidiques dans les tumeurs dont l'évolution est arrêtée alors que la nécrose s'accompagnait de leurs diminutions.

Nous avons pu noter, d'autre part des variations précises de l'indice d'iode, de l'indice de saponification, des phospholipides, des acides gras non phosphatidiques, des coefficients lipocytiques et de la teneur en eau au cours de l'évolution normale des diverses tumeurs étudiées. Ces variations sont telles qu'elles nous permettent de conclure que les tumeurs de FLEXNER-JOBLING sont constituées de lipides qui tout en reflétant leurs fluctuations physiologiques portent les stigmates chimiques d'une très grande activité catabolique.

CHAPITRE IV

LA COMPOSITION LIPIDIQUE DES ORGANES DE RATS PORTEURS DE TUMEURS DE FLEXNER-JOBLING

Les modifications du milieu intérieur de l'organisme, celles du sang et des urines, ont nettement prouvé que le cancer à un certain stade de son évolution, altère le métabolisme de son hôte, tendant à représenter à un moment donné (les métastases mises à part) une maladie générale.

Les phénomènes réactionnels que provoque le cancer dans l'organisme, acquièrent un intérêt tout particulier, à un moment où se pose d'une façon de plus en plus précise la question de l'immunité vis-à-vis de la greffe du cancer. Nous avons donc pensé devoir rappeler, en terminant, les recherches de P. CRISTOL et Pierre MONNIER sur la répercussion du processus cancéreux sur la composition lipidique des organes de rats porteurs de tumeurs (5).

Cette étude n'a pu être faite que par des analyses comparatives entre la composition chimique des mêmes organes chez le rat cancéreux et chez le rat normal, on a pu ainsi déterminer les changements dans la composition lipidique du rein, du foie et de la rate.

Si l'on considère tout d'abord les diverses teneurs en eau des organes de rats cancéreux, le rein et le foie ne paraissent subir aucun changement ainsi qu'en témoigne le tableau n° 16.

TABLEAU XVI

Teneur en eau des organes de rats cancéreux.

N° du rat	REIN		FOIE		RATE	
	Poids frais (g.)	Teneur en eau	Poids frais (g.)	Teneur en eau	Poids frais (g.)	Teneur en eau
<i>Rats normaux :</i>						
1	1,872	77,8	5,815	70,8	1,987	71,2
2	1,973	78,3	6,041	71,8	2,072	71,6
<i>Rats cancéreux :</i>						
1	1,635	77,2	4,415	70,5	—	—
2	1,215	77,2	5,063	70,6	0,702	76,5
3	1,722	78,1	9,197	71,5	2,166	78,4
5	1,823	77,7	4,127	72,7	2,120	78,5
6	1,902	78,2	5,041	70,5	2,012	79,2

Pour la rate, par contre, on note :

1° une teneur en eau nettement augmentée, le résultat le plus bas étant de 76,5 pour cent (rat n° 2), les chiffres obtenus chez les animaux normaux oscillant aux environs de 71,4 p. cent ;

2° une hydratation du tissu croissant, d'autre part, régulièrement avec l'augmentation de poids de l'organe.

On constate également une baisse des lipides totaux dans la rate des animaux porteurs de tumeurs, le taux de ceux-ci n'étant pas sensiblement modifié dans leur foie et dans leur rein.

TABLEAU XVII

**Lipides totaux (p.100 de poids frais)
des organes de rats cancéreux.**

N° des rats	RATS CANCÉREUX					RATS NORMAUX	
	1	2	3	5	6	1	2
Rein.....	6,05	5,85	5,88	5,02	5,02	5,81	4,75
Foie.....	6,80	6,10	6,68	6,07	5,98	6,07	6,14
Rate.....	—	3,12	3,15	3,60	4,07	4,78	4,97

* * *

Les résultats les plus intéressants sont encore obtenus, comme pour les tumeurs elles-mêmes, avec l'étude des variations des phospholipides et des acides gras non phosphatidiques.

Le pourcentage en phospholipides par rapport aux lipides totaux est en effet augmenté dans le foie des animaux cancéreux, cette augmentation est beaucoup plus nette encore pour la rate (Tableau n° 18) ; les acides gras non phosphatidiques au contraire diminuent dans ces deux organes. Aucune modification n'est observée pour le rein.

TABLEAU XVIII

Pourcentage en phospholipides des organes de rats cancéreux
(p. 100 de lipides totaux)

N° des rats	RATS CANCÉREUX					RATS NORMAUX	
	1	2	3	5	6	1	2
Rein.....	46,9	50,7	54,1	60,0	64,1	49,8	59,6
Foie	43,7	57,0	59,8	55,1	59,4	50,2	48,3
Rate	—	81,4	68,9	72,1	71,7	42,1	68,5

TABLEAU XIX

Pourcentage en acides gras non phosphatidiques des rats cancéreux (p. 100 de lipides totaux).

N° des rats	RATS CANCÉREUX					RATS NORMAUX	
	1	2	3	5	6	1	2
Rein.....	47,3	44,2	40,7	32,0	30,9	45,8	34,1
Foie	61,6	40,8	35,5	43,8	35,4	44,5	47,8
Rate	—	10,0	22,7	20,4	21,4	51,4	25,6

Signalons enfin en terminant, que l'indice d'iode des lipides totaux est nettement augmenté pour le foie et la rate des rats porteurs de tumeurs alors qu'il ne varie pas pour leur rein.

TABLEAU XX

Indices d'iode des organes de rats cancéreux

N° des rats	RATS CANCÉREUX					RATS NORMAUX	
	1	2	3	5	6	1	2
Rein.....	69	68	70,5	60	71	70	59
Foie	77	79	82,7	83	84	67,2	64
Rate	—	68	68	70	68	65	63

* * *

Ces quelques faits nous permettent de constater que le processus tumoral n'a sensiblement aucune influence sur la composition lipidique du rein.

Le foie de l'animal porteur de tumeur paraît plus actif, tout au moins en ce qui concerne l'emmagasinement en phospholipides ou la transformation de ceux-ci en glycérides ainsi qu'en témoigne leur teneur élevée en phospholipides et leur indice d'iode.

On constate dans la rate, en même temps qu'une augmentation notable de l'indice d'iode coïncidant avec un pourcentage très élevé en phospholipides comme dans le foie, une très forte teneur en eau et une baisse des lipides totaux. La rate serait donc un des organes le plus modifié par le processus cancéreux. Ce fait est intéressant à noter : la rate constitue en effet, un des éléments principaux du système réticulo-endothélial, son action inhibitrice sur le processus néoplasique est signalée depuis longtemps, certains auteurs expliquant cette action par le rôle important joué par cet organe dans la lipogénèse.

CONCLUSIONS

Les résultats de nos recherches sur la constitution lipidique des tumeurs de FLEXNER-JOBLING nous font énoncer les conclusions suivantes :

1° les lipides totaux, l'insaponifiable total et l'insaponifiable X ainsi que les acides gras totaux sont plus élevés ;

a) dans les tumeurs dont l'évolution est arrêtée que dans les tumeurs en pleine activité proliférative,

b) dans les tumeurs en pleine activité proliférative que dans les tumeurs nettement nécrosées ;

2° le cholestérol est invariable quel que soit l'état de la tumeur ;

3° le pourcentage en phospholipides est très élevé et coïncide avec une baisse considérable des acides gras non phosphatidiques, une relation étroite existant entre le taux des phospholipides et l'activité de prolifération de la tumeur ;

4° l'indice d'iode varie suivant les solutions sur lesquelles il est déterminé, mais pour chaque solution considérée il est assez constant ; les acides gras totaux ont un indice d'iode supérieur aux acides gras phosphatidiques ;

5° l'indice de saponification varie entre 130 et 140 et augmente parallèlement au poids de la tumeur ;

6° les rapports **cholestérol/lipides totaux**, **cholestérol/insaponifiable total** et **cholestérol/acides gras totaux** sont élevés, ils augmentent régulièrement avec la teneur en eau de la pièce analysée, les rapports **insaponifiable total/lipides totaux**, **acides gras totaux/lipides totaux** et **insaponifiable total/acides gras totaux** ne présentent que des variations très légères d'une tumeur à l'autre.

Nous avons pu, d'autre part, constater des modifications importantes dans la glande hépatique et dans la rate des animaux porteurs de tumeurs de FLEXNER-JOBLING, ces modifications témoignent :

7° d'une augmentation de l'activité métabolique du foie ;

8° d'une réponse au processus tumoral de la fonction oncolytique de la rate.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. CHAUFFARD (G.), LAROCHE (Guy) et GRIGAUT (A.). — Le taux du cholestérol dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. LXX, p. 568).
2. CRISTOL (P.). — Contribution à l'étude de la physiopathologie du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs. (*Thèse médecine, Montpellier*, 1922.)
3. a) CRISTOL (P.), HEDON (L.), LOUBATIERES (A.) et MONNIER (Pierre). — Méthode permettant d'étudier parallèlement les variations de la teneur en glycogène et en lipides du foie par de multiples prélèvements chez un même chien. (*C. R. Soc. biol.*, 1937, p. 124, 637.)
b) MONNIER (Pierre). — Justification des méthodes de dosage des lipides totaux et de leurs divers constituants sur de minimes quantités de tissus. (*C. R. Soc. biol.*, p. 124.)
c) MONNIER (Pierre). — Action de l'insuline sur les lipides du foie chez le chien normal et chez le chien dépancréaté. (*Thèse sciences, Montpellier*, n° 66, 1939.)
4. a) CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Sur les lipides des tumeurs humaines de nature histologique diverse. (*C. R. Soc. chimique de France*, 1938, t. V, 5^e série, fasc. 12, p. 1621.)
b) CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Sur les lipides des tissus néoplasiques et des tissus sains aux dépens desquels se développent les tumeurs. (*C. R. Soc. chimique de France*, 1938, t. V, 5^e série, fasc. 12, p. 1.622.)

- c) MONNIER (Pierre) et LAZERGES (P.). — Étude qualitative et quantitative des lipides dans les tumeurs humaines. (*Archives de la Soc. des Sciences Médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, 1938, t. XIV, fasc. 11, p. 543-586.)
5. CRISTOL (P.), MONNIER (Pierre) et FOURCADE (J.). — Sur les lipides des tumeurs et des organes cancéreux (*Montpellier médical*, juin 1938, n° 6.)
6. DELEZENNE (C.). — Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. (*Thèse sciences, Paris* 1919.)
7. LADREYT. — Essai sur les épithéliosarcomes et la cancérisation des tissus. (*Ass. fr. pour l'étude du cancer*, séance du 21 juillet 1924.)
8. VALLA (Simone). — La physiologie des lipides et des stérols dans l'inanition complète et l'inanition protéique. (*Bull. Soc. chim. biol.*, t. XVII, p. 1.715-1.740.)
9. WINDAUS. — Über die quantitative Bestimmung des cholesterin und der cholesterinester. (*Zeits. physiol. chim.* 1910, p. 65-110).
- b) CAMINADE. — Sur quelques modifications apportées au dosage du cholestérol. (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1922, t. IV.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
---------------------------	---

CHAPITRE PREMIER

a) Objet du travail	11
b) La tumeur de Flexner-Jobling	12
c) Techniques et méthodes	13

CHAPITRE II

La teneur en eau des tumeurs de Flexner-Jobling	19
--	----

CHAPITRE III

Les lipides dans la tumeur de Flexner-Jobling	21
a) Taux des divers constituants lipidiques	21
b) Caractérisation des corps gras	29
1) Indices d'iode	29
2) Indices de saponification	31
c) Coefficients lipidiques	32

CHAPITRE IV

La composition lipidique des organes de rats porteurs de tumeurs de Flexner-Jobling	37
<i>a)</i> Teneur en eau des organes de rats cancéreux	38
<i>b)</i> Lipides totaux (p. 100 de poids frais) des organes de rats cancéreux	38
<i>c)</i> Pourcentage en phospholipides des organes de rats cancéreux (p. 100 de lipides totaux)	39
<i>d)</i> Pourcentage en acides gras non phosphatidiques des rats cancéreux (p. 100 de lipides totaux)	39
 Conclusions	 41
 Index bibliographique	 43

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue laira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Et ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Étude qualitative et quantitative
des Lipides dans les cancers ex-
périmentaux.*

par Paul MONNIER.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 6 Septembre 1939.

Le Professeur,

P. CRISTOL.

Vu :

Montpellier, le 7 Septembre 1939

Le Doyen,

EUZIÈRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 8 Septembre 1939.

Le Recteur,

PARISELLE.

